

Meerschweinchen, 1966 *Lane* ✓

**Untersuchungen mit Oestrogenen, Prednisolon
und Progesteron an der isolierten Uterus-
muskulatur (Meerschweinchen, Menschen)
in der Magnus-Kehrer-Apparatur**

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

Karl Albert Wörner

Aus der Frauenklinik der Justus Liebig-Universität Giessen

(Direktor: Prof. Dr. R. Kepp)

UNTERSUCHUNGEN MIT OESTROGENEN, PREDNISOLON
UND PROGESTERON AN DER ISOLIERTEN UTERUSMUSKULATUR
(MEERSCHWEINCHEN, MENSCHEN) IN DER MAGNUS - KEHRER - APPARATUR

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
an der Justus Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von
KARL ALBERT WÖRNER
aus Giessen

1961

Dekan:	Prof. Dr. Kepp
Referent:	Prof. Dr. Wagner
Correferent:	Prof. Dr. Kepp

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 12. 1960

I. E I N L E I T U N G .

ALLGEMEINES ÜBER DIE PHYSIOLOGIE DER MUSKELKONTRAKTION.

Die physiologische Funktion eines Muskels besteht darin, durch Kontraktion mechanische Arbeit zu leisten. Die Kontraktion mit den sie begleitenden chemischen Vorgängen stellt eine äußerst komplizierte Reaktion dar. Die Aufklärung dieser Fundamentalvorgänge ist seit langem Gegenstand allgemeiner Forschung. Nach der heutigen Auffassung sind es im wesentlichen vier ineinandergreifende Systeme, die die Kontraktion eines Muskels einleiten und vollenden: 1. Der auslösende Reiz. 2. Die Übertragung dieses Reizes auf das kontraktile System. 3. Ein Energietonator und schließlich 4. Das kontraktile System. Mit dem auslösenden Reiz sind die Erregungsvorgänge in der Nervenzelle gemeint, die zur Ausschüttung von Azethylcholin an den Nervenenden und dadurch zu Ladungsänderungen an der Zellmembran führen. Die weitere Übertragung dieses Reizes geschieht nach allgemeiner Ansicht durch Ionenverschiebungen im Innern des Muskels. Hermann hat schon 1879 den Mechanismus der Erregungsleitung durch eine theoretische Vorstellung zu erklären versucht, die unter dem Begriff der "Strömchentheorie" bekannt ist. Das Prinzip der Strömchentheorie ist einfach. Die Membran einer Zelle ist außen positiv, innen negativ geladen. Wird eine Stelle erregt, so kommt es zur Umpolarisation dieser Stelle. Es besteht jetzt von dieser Stelle zur Nachbarschaft durch Potentialdifferenz ein Potentialgefälle, das sich durch einen "Strömchenfluß" selbst auszugleichen versucht. Durch diesen Stromfluß wird die Nachbarstelle aber selbst

erregt und unpolarisiert. Und jetzt beginnt der gleiche Vorgang von hier zur nächsten Nachbarschaft. J u n g untersuchte am Uterusmuskel mit zwei unipolaren Elektroden die Erregungsausbreitung in Faserrichtung und fand, daß bis zu einem bestimmten Elektrodenabstand die beiden registrierten Aktionspotentiale zeitlich koordiniert waren. Bei Verkürzung des Elektrodenabstandes verringerte sich auch der zeitliche Abstand der zugeordneten Aktionspotentiale. Eine Ableitung der Aktionspotentiale quer zur Faserrichtung ließ dagegen keine zeitliche Koordination erkennen. Diese Befunde sind beweisend für eine myogene Erregungsleitung am Uterus.

Es ist bekannt, daß die intrazelluläre Flüssigkeit⁺ einen höheren Gehalt an K^+ -Ionen hat, während in der extrazellulären Flüssigkeit das Na^+ -Ion überwiegt. Die Zellgrenze bildet eine Membran, deren Permeabilität für K^+ -Ionen viel größer ist als für Na^+ -Ionen. In Ruhe vermögen daher die K^+ -Ionen die Zellgrenze nach außen leicht zu passieren, während die Na^+ -Ionen praktisch zurückgehalten werden. Es kommt daher zu einem K^+ -Ionen-Überschuß und damit zu einem Überschuß positiver Ladungen an der Außenfläche der Zelle. Die Zellmembran wird außen positiv geladen, das Axoplasma ist negativ. Die Zelle ist jetzt polarisiert. Die Aufladung der Membran nennt man das Membranpotential. Nach J u n g kann das Membranpotential der Uteruszelle bis zu 80 mV betragen. Bei der Erregung der Muskelzelle muß das Membranpotential unter einen kritischen Wert gesenkt werden, dann bricht es selbständig zusammen. Die Permeabilität für Natrium nimmt jetzt schlagartig um das 500-fache zu. Natrium strömt nun entsprechend dem Konzentrationsgefälle von außen

nach innen, wodurch das Innere positiv gegenüber dem Äußeren wird. Die Zelle ist depolarisiert. Das elektrische Äquivalent einer solchen fortgeleiteten Ladungsänderung der Zellmembran ist das Aktionspotential, das seinerseits die Kontraktion auslöst. In der Refraktärphase wird das Natrium durch aktive, energieverbrauchende Tätigkeit der Zelle wieder hinausgeschafft, bei gleichzeitiger Wiederherstellung der vorherigen geringen Permeabilität der Zellmembran für Natrium. Die bei dieser Konzentrationsarbeit verbrauchte Energie resultiert aus der Spaltung energiereicher Phosphatverbindungen, welche die aus Atmung und Glykolyse stammende Energie in der Muskelzelle speichern. Das A T P (Adenosintriphosphat) wird heute allgemein als der Energiedonator angesehen. Die Muskelzelle enthält in ihrem Plasma Eiweißfilamente, die das eigentliche kontraktile System darstellen. Die Bemühungen um die Aufklärung der Natur dieser Eiweißfilamente sind eng mit den Namen H.H. Weber, Szent-Györgyi und Straub verbunden. Über das Zusammenspiel der einzelnen Faktoren, die eine Muskelkontraktion hervorrufen, besonders hinsichtlich der zeitlichen Reihenfolge der Vorgänge, sind die Auffassungen nicht einheitlich. Die meisten Autoren sind der Meinung, daß die Spaltung des A T P der Muskelkontraktion vorausgeht, bzw. während der Kontraktion erfolgt. Munch-Petersen, Mommaerts und Rupp, sowie Lange fanden eine Abnahme des A T P - Gehaltes quergestreifter und Körpermuskulatur während der Kontraktion, eine Dephosphorylierung von A T P zu A D P. Während der Erschlaffung wird dann A D P zu A T P rephosphoryliert. Andere

Autoren erörtern, daß das A T P während der Erschlaffung gespalten wird. F l e c k e n s t e i n , J a n k e , D a v i s und K r e b s dagegen fanden im kontrahierten und erschlafften Muskel gleichhohe A T P - Konzentrationen. F l e c k e n s t e i n hält den Austausch von Kalium und Natrium an der Zellmembran für den unmittelbaren Energielieferanten. F l e c k e n s t e i n und Mitarbeiter konnten elektrophysiologisch einen direkten Zusammenhang zwischen dem Grad der Depolarisation der Zellmembran und dem Zustand der Muskelverkürzung nachweisen. Je größer die Depolarisation ist, umso größer ist die Muskelkontraktion. Danach wäre bei dem Kontraktionsgeschehen der aktive Vorgang: Die Erschlaffung mit gleichzeitiger Membranaufladung. Die Verkürzung wäre ein, mit der Entladung einhergehender, passiver Vorgang. Die energiereichen Phosphate sind nach der Theorie F l e c k e n s t e i n s nicht die direkte Energiequelle der Kontraktion, sondern Träger des Restitutionsprozesses. Wie eingangs erwähnt wurde, ist das eigentliche kontraktive Element des Muskels das Actomyosin. Skelett- und Uterusmuskel unterscheiden sich durch ihren Gehalt an kontraktilen Proteinen. Die quergestreifte Muskulatur enthält mehr als die Uterusmuskulatur (C s a p o). S n e l l m a n n konnte zeigen, daß zwischen den in der quergestreiften und den in der Uterusmuskulatur vorhandenen kontraktilen Proteinen nicht nur quantitative Unterschiede, sondern auch solche qualitativer Art bestehen. Er fand im Uterusmuskel neben dem Actomyosin noch Actotropomyosin. Der Gehalt an energiereichen Phosphaten der Skelettmuskulatur ist ebenfalls größer als der der Uterusmuskulatur. M e n k e s und C s a p o konnten zeigen, daß der Gehalt an energiereichen

Phosphaten in der Uterusmuskulatur vom Follikelhormon abhängt. Somit wird das funktionelle Verhalten des Uterusmuskels von den Sexualhormonen weitgehend mitbestimmt. Diese Abhängigkeit des Uterus von der hormonalen Steuerung ist durch zahlreiche Untersuchungen mit den verschiedensten Methoden nachgewiesen worden. Bekannt sind die Arbeiten von K n a u s , K n e e r , J u n g , H o f f und B a y e r über den Einfluß der Östrogene und Gestagene auf die Uterusmotilität. Von seiten der Elektrophysiologie konnte J u n g ebenfalls den Zusammenhang zwischen Motilität und hormonaler Stimulierung nachweisen. Diese Tatsache erklärt vielleicht die, von H o f f und B a y e r gefundenen, zyklusabhängigen Uteruskontraktionen während der Geschlechtsreife der Frau. Im Laufe des ganzen Lebens einer Frau ist der Uterus unter diesen Voraussetzungen kontraktionsbereit. Solche beispielhaften Perioden mit gesteigerter muskulärer Aktivität des Uterus kennen wir im Wochenbett. Außerdem können durch eine Vielzahl exogener Reize Uteruskontraktionen ausgelöst werden. Es sind dies vor allem solche mechanischer, chemischer oder elektrischer Natur. Mechanisch kann eine Zusammenziehung des Uterus durch die abdominelle oder vaginale Palpation, durch eine Dilatation des Gebärmutterhalses oder durch das Einführen eines Fremdkörpers in das Uteruscavum verursacht werden. Durch die elektrische Reizung des Myometriums oder der Cervix z.B. während einer Schnittentbindung wurden Kontraktionen beobachtet. Chemisch kann mit synthetischen Wehenmitteln eine Uteruskontraktion hervorgerufen werden. Außerdem können auch aktuelle psychische Alterationen eine Uteruskontraktion auslösen.

Die Fähigkeit der Uterusmuskulatur zur Kontraktion und Relaxation schwankt, in artgebundenen Grenzen, zwischen einer minimalen und maximalen Verkürzungs- und Verlängerungsamplitude. Das Maß der Kontraktionsfähigkeit ist abhängig von der Reizgröße, dem Grundtonus und dem Funktionstonus. Der Grundtonus wird durch die hormonal und konstitutionell bedingte bauliche Beschaffenheit der einzelnen Muskelelemente, d.h. von der Faserlänge bestimmt. Der Funktionstonus stellt die Summe der zentral nervös gesteuerten Tonuseinflüsse dar. Im Reaktionsverhalten der Uterusmuskulatur sind durch die übergeordneten Funktionstonuseinflüsse bedingte, unerwartete "inverse" Reizbeantwortungen bekannt. Diese inversen Reaktionen sind durch Evipannarkose regelmäßig ausschaltbar. Fallen auf diese Weise die zentral nervösen Steuerungseinflüsse weg, so sinkt der Tonus der Uterusmuskulatur, weil die zentral nervös gesteuerten und übergeleiteten Tonusimpulse fehlen. Die Bedeutung der hormonalen Stimulierung wird auch dadurch unterstrichen, daß ein hormonal verwaister Uterus oder auch ein hormonal debiles Organ, keine Spontanmotilität mehr zeigt und auf Oxytocin nicht mehr anspricht. Das Fehlen jeder Reizbarkeit ist in diesen Fällen durch die Atrophie der Muskelzellen bedingt, der eine maximale Erhöhung des Grundtonus folgt.

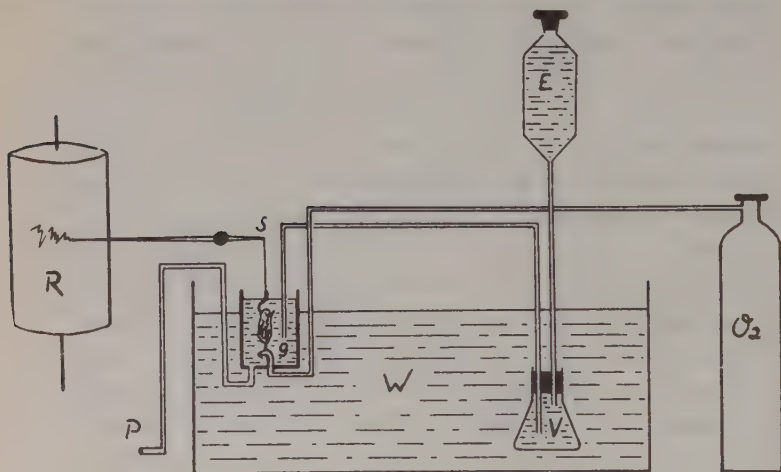
In dieser Bearbeitung sollte die unterschiedliche Ansprechbarkeit des Uterus auf bestimmte Steroide untersucht werden. Zur Frage steht, ob den Östrogenen und dem Cortison eine kontraktionsfördernde Wirkung auf die Uterusmuskulatur zugesprochen werden darf. Weiterhin soll der Versuch unternommen werden, Klarheit in die unterschiedlich diskutierte Frage

zu bringen, ob durch das Progesteron die Oxytocinreaktion aufgehoben werden kann. Die Annahme, daß das Progesteron allein der Antagonist der wehenfördernden Einflüsse sein soll, schien uns nicht genügend gesichert. Sicher schützt auch, wie S e m m annimmt, die Serumoxytocinase durch Oxytocinabbau den Uterus vor vorzeitigen und zu starken hormonalen Reizen.

2. Methode .

Unter den verschiedenen Methoden zur Prüfung kontraktionsfördernder Pharmaka am Uterus bietet gerade die Versuchsanordnung nach M a g n u s und K e h r e r eine gute Möglichkeit der qualitativen Beurteilung des Motilitätsverhaltens des Uterusmuskels. In den folgenden Versuchen wurden isolierte Uteri infantiler Meerschweinchen und isolierte menschliche Uterusstreifen in einer modifizierten M a g n u s - K e h r e r - Apparatur mit den zu prüfenden Substanzen zusammengebracht.

Der Aufbau der Apparatur ist aus der Abb.1 zu ersehen.



- Zeichenerklärung:
- Abb. 1
- E= Ersatzbehälter für Tyrodelösung
 - V= Vorwärmebehälter für Tyrodelösung
 - G= Versuchsgefäß
 - P= Wasserstrahlpumpe
 - S= Schreibhebel mit angehängtem Präparat
 - R= Rußtrommel
 - O₂= Sauerstoffbombe
 - W= Wasserbad mit Thermoregulator

Um die Summe der störenden Einflüsse, d.h. die nervösen und humoralen Tonuseinflüsse, auszuschalten, wurden unsere Untersuchungen nicht am Organ in situ, sondern am isolierten Muskelstreifen des menschlichen und Meerschweinchenuterus ausgeführt.

Als Testobjekte dienten die isolierten Uteri von 3 Wochen alten und 250 gr schweren Meerschweinchen, sowie isolierte Muskelstreifen menschlichen Uterus, die bei einer Sectio caesarea isthmica, kurz vor oder am Geburtstermin, vor der Entwicklung des Kindes, aus der Schnittfläche entnommen wurden. Am günstigsten für den Versuch in vitro war, wenn die Schnittentbindung in Leitungsanaesthesie (Periduralanaesthesie) vorgenommen wurde. Die Uterusstreifen waren etwa 3-6 cm lang und 1-2 cm breit. Diese Muskelstücke wurden in 20-25 mm lange, 5 mm breite, 2-3 mm dicke Längs- oder Querstreifen geschnitten und, ebenso wie die Meerschweinchenuteri, spätestens aber nach 12 Stunden in der Magnus-Kehrer-Apparatur verwendet. Dafür wurden die Muskelstreifen bzw. Uteri in dem mit Tyrodelösung gefüllten Organgefäß (s. Abb.1) eingespannt und mit dem Schreibhebel verbunden. Das Glasgefäß hängt in einem thermoregulierten Wasserbad von konstant 37,4°C. Die Tyrodelösung wird während der ganzen Dauer des Versuches mit Sauerstoff durchperlt. Frische Tyrodelösung kann, nach Absaugen mittels einer Wasserstrahlpumpe aus einem Ersatzbehälter, der ebenfalls im gleichen Wasserbad auf 37°C vorgewärmt wird, nachgefüllt werden. Die verwendete Tyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung: NaCl 8 gr, KCl 0,2 gr, CaCl₂ 0,2 gr, NaH₂PO₄ 0,05 gr, MgCl₂ 0,1 gr, NaHCO₃ 0,4 gr in 1000 ml Aqua dest.. Der pH-Wert betrug 7,2. Die Ausschläge des Schreibhebels wurden auf einer Ruß-

trommel festgehalten und mit einer Lösung von 100 gr Dammaharz in 1000 ml Benzin fixiert. Die Schreibhebelübertragung war so austariert, daß der Muskel bei seinen Kontraktionen nur noch ein Gewicht von 250 mg zu überwinden hatte. Der eigentliche Versuch wurde erst nach einer Vorperiode von 1/2 bis 1 Stunde begonnen. Die zu untersuchenden Substanzen wurden mit einer Insulinspritze in das Organgefäß eingebracht. Die beobachteten Muskelreaktionen wurden nur dann entsprechend gedeutet, wenn sie in anderen Versuchen an anderen Muskelpräparaten reproduzierbar waren. Beurteilt wurden Initialkontraktionen, Kontraktionshöhe (Amplitude), Frequenz und Funktions- und Grundtonus in ihrer qualitativen Reproduzierbarkeit. Nach zweimaligem Auswaschen wurde abgewartet, bis der Muskel den Ausgangs- (Grund-)Tonus wieder erreicht hatte, was in der Regel kurze Zeit nach dem Auswaschen geschah. Nach mehreren pharmakodynamischen Reizen gleicher Art ist das Muskelpräparat oft so sensibilisiert, daß es schon auf bis dahin unterschwellige Reize reagiert und praktisch nicht mehr den Ruhetonus (Grundtonus) erreicht. Diese Sensibilisierung ist allein abhängig von der Zahl der in der Zeiteinheit erfolgten, pharmakologischen Reize. Dies ist wichtig, weil am gleichen Muskelpräparat die zuletzt geprüften Substanzen leicht überschätzt werden können. Diese zunehmende Organempfindlichkeit läßt die Wirkung der einzelnen Testsubstanzen nur bedingt quantitativ abschätzen. Als Testsubstanzen wurden neben dem vollsynthetischen Oxytocin (Syntocinon "Sandoz") folgende wasserlöslichen Steroide verwendet: als Östrogen Oestroneulfat (Schering) und als Progesteron Proluton (Schering) und als synthetisches Corticosteroid Prednison (Hostacortin H sol. "Hoechst"),

3. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N .

I. Oestrogene und Uteruskontraktilität.

Die Prüfung von Oestrogenen auf die Motilität der Uterusmuskulatur war in letzter Zeit oft Gegenstand der Forschung. Die Mehrzahl der Autoren (B l a s i u s , C r e t i u s , J u n g , S c h u c k , H o f f und B a y e r) erklärt diese Hormonwirkung durch bauliche Veränderungen der Muskelzellen. So konnten H o f f und B a y e r durch ihre Untersuchungen zeigen, daß sich in der Uterusmuskulatur während des Zyklus meßbare Wachstumsvorgänge abspielen. Durch die Oestrogene werden so die Muskelzellen hyperplastisch-hypertrophisch mit Kernvergrößerung und Plasmazunahme. Auch nach C r e t i u s wird durch Follikelhormon das Volumen des Muskelgewebes im Verhältnis zum Bindegewebe vermehrt, wodurch auch das Actomyosin quantitativ zunimmt. Es gilt heute als sicher, daß das Actomyosin das eigentliche Substrat der Muskelkontraktion ist. Ebenso sicher ist die zentrale Stellung der energiereichen Phosphatverbindungen in ihrer Eigenschaft als Energiedonatoren für die Kontraktilität der Uterusmuskulatur. B l a s i u s und S c h u c k haben am Uterus infantiler Kaninchen nachgewiesen, daß das Actomyosin unter Follikelhormon im reifen Uterus aufgebaut werden kann. Ebenfalls sehr aufschlußreich sind die jüngsten vergleichenden Untersuchungen von C r e t i u s , über den Gehalt menschlicher Uterusmuskulatur an energiereichen Phosphaten bei Schwangeren und bei Nichtschwangeren. Im Gegensatz zur Skelettmuskulatur sind die Werte für die Adenosinnucleotide in der Schwangerschaft deutlich

höher als beim nichtschwangeren Uterus in der Geschlechtsreife. J u n g betonte, daß Actomyosin und die energiereichen Phosphate in funktioneller Abhängigkeit voneinander stehen. Eine Steigerung der Uterusmotilität durch die Oestrogene könne deshalb über den Weg der qualitativen und quantitativen Vermehrung des Actomyosins gehen. Auch T a p f e r und seine Mitarbeiter untersuchten den Einfluß des Follikelhormons auf die kontraktilen Proteine. Danach kommt es durch Änderung der qualitativen Eigenschaften dieser Proteine zu einer Zunahme des Spannungszustandes der Uterusfasern.

S c h o f f i e l d und anderen gelang es, am transperitoneal freigelegten Uterus in situ elektrophysiologisch den Einfluß der Oestrogene wahrscheinlich zu machen. Auf Grund seiner Beobachtungen am kastrierten Tier, hält J u n g allein das Follikelhormon für die Erregungsbildung, sowie für das Auftreten hoher Spitzenpotentiale verantwortlich. An den unbehandelten Tieren bleibt der Uterus mit kleinsten Spitzenpotentialen von 0,1 bis 0,4 mV motilitätsarm. Dagegen kommt es nach Gaben von 2 bis 3mal 0,5 mg Oestradiolbutyrylacetat zu Spitzenpotentialen von 10-facher Größenordnung. Gleichzeitig äußert der Uterus stundenlange Spontanaktivität mit größter Intensität und anhaltend hohen Potentialen. Aus den Ergebnissen seiner neuesten elektrophysiologischen Untersuchungen leitet J u n g hierzu einen vermeintlichen Widerspruch ab. Am Uterus der kastrierten Ratte steigt unter Oestrogenen die intrazelluläre K-Konzentration und damit das Ruhepotential an und Aktionspotentiale treten wieder auf. Da ein hohes Ruhepotential die Motilität herabsetzt, habe das Oestrogen eine motilitätshemmende Wirkung. Der Anstieg des Ruhepotentials stellt aber andererseits

durch die K-Speicherung der Zelle eine beträchtliche Energiereserve für den Ionenstoffwechsel dar und bereitet somit den Erregungsmechanismus für die Geburt vor. J u n g schließt daraus, daß die Oestrogene für den schwangeren Uterus eine doppelte Rolle spielen. Ob Oestrogene auch die Reizschwelle senken, muß noch offenbleiben. Jedenfalls nimmt die Spannung der Uterusmuskulatur unter Oestrogendominanz zu. Ebenfalls zeigten die Versuche von S c h o f f i e l d , daß bei Uteri unter Oestrogendominanz das "staircase-Phänomen" immer positiv ist, d.h., erhöht man die Reizfrequenz bei gleicher Reizstärke, so antwortet der Uterus mit zunehmender Verstärkung der Einzelkontraktionen (C s a p o). Diese Umstellung der reizphysiologisch definierten Erregbarkeit der Muskelzellen durch das Follikelhormon könnte im Sinne einer Sensibilisierung gegenüber dem Oxytocin gedeutet werden. Hinzu kommt, daß die Oestrogene das Membranpotential auf eine Höhe heben, wo Erregbarkeit und pharmakologische Ansprechbarkeit am besten sind (C s a p o).

Eine wehenauslösende Wirkung des Follikelhormons gegen Ende der Tragzeit ist nur bei Kaninchen, Schafen und Hunden wahrscheinlich. Eine Abortauslösung durch Follikelhormonzufuhr konnte beim Menschen , selbst bei hohen Dosen, nie erreicht werden.

Die potensierende Wirkung der Steroide auf die Muskelkontraktion wird heute von vielen Autoren (R o s s e n b e c k , C o l e , T a l b o t h und H o r v a t h) mit einer Sensibilisierung des Muskels für Kalium-Ionen gedeutet. Die Oestrogene steigern die tonische Initialkontraktion des Oxytocins und erhöhen die Amplituden der nachfolgenden wehenartigen Uteruskontraktionen (Abb.2).

Bei der alleinigen Gabe von Oxytocin bleiben die Initialkontraktionen und die nachfolgenden Uteruskontraktionen relativ klein. Die kombinierte Gabe von Oxytocin und Oestronsulfat erhöht nicht nur die Initialkontraktion, sondern die wehenartigen Kontraktionen werden regelmäßiger und in ihrer Amplitude größer (Kurve 2 in Abb.2).



Abb.2: Oestronsulfat vergrößert die Kontraktionshöhe und fördert die wehenartigen Kontraktionen, nach Abklingen der tonischen Initialkontraktion, durch Oxytocin.

- 1 = 0,05 E Oxytocin
 - 2 = 0,05 E Oxytocin + 200 γ Oestronsulfat
 - 3 = 0,05 E Oxytocin + 200 γ Prednisolon
- Zeitmarken in Minuten

Die Abb.3 läßt erkennen, daß die Kontraktionshöhe und die Beschleunigung der Wehenfrequenz auf einem niederen Niveau des Funktionstonus weitgehend von der Höhe der Oestrogen-Dosis abhängig ist.



Abb.3: Oestronsulfat vergrößert die Kontraktionshöhe und beschleunigt die Wehenfrequenz dosisabhängig auf einem niederen Tonusniveau.

- 1 = 0,025 E Oxytocin
 - 2 = 0,025 E Oxytocin + 200 γ Oestronsulfat
 - 3 = 0,025 E Oxytocin + 400 γ Oestronsulfat
 - 4 = 0,025 E Oxytocin + 400 γ Oestronsulfat + 400 γ Progesteron
- Zeitmarken in Minuten

Die Initialkontraktion wurde in diesem Versuch mit nur 0,025 E Oxytocin erreicht. Die Wehentätigkeit erscheint zunächst noch unregelmäßig. Nach der kombinierten Gabe von 0,025 E Oxytocin + 200 γ Oestronsulfat erscheint die Wehentätigkeit geordneter, die Kontraktionsamplituden sind größer. Im Vergleich zur Abb.2 arbeitet der Muskel auf einem wesentlich niedrigeren Niveau des Funktionstonus.

Wird in der Kombination Oxytocin-Oestronsulfat der Oestrogenanteil auf 400 γ erhöht, ergibt sich eine deutliche Steigerung der Wehenfrequenz. Die Oestrogenwirkung, bezüglich der Kontraktionshöhe, wird wahrscheinlich über eine Senkung des Funktionstonus erreicht.

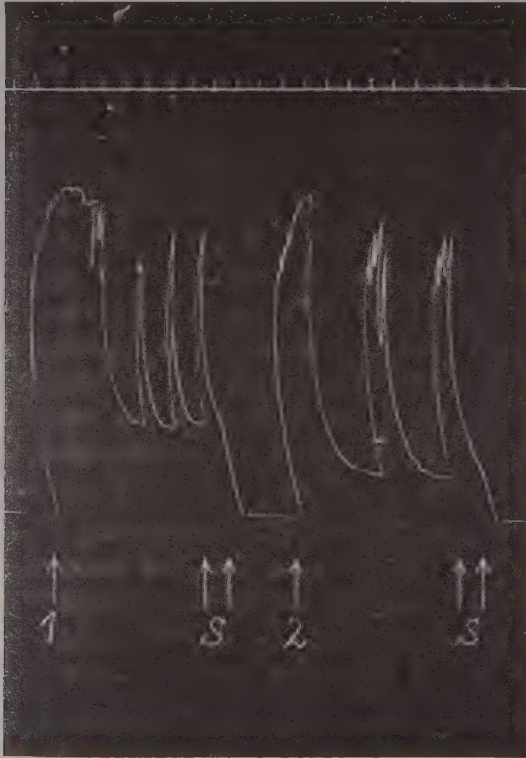


Abb.4: Der Oestrogeneffekt auf eine rentablere motorische Uterusleistung wird wahrscheinlich über eine Senkung des Funktionstonus erreicht.

1 = 0,025 E Oxytocin + 400 γ Prednisolon
2 = 0,025 E Oxytocin + 400 γ Oestronsulfat
Zeitmarken in Minuten

In Abb.4 ist ein deutlicher Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Kurve zu sehen. Nach Zugabe von Oestroneulfat wird die motorische Uterusleistung wesentlich rentabler. Die Amplituden der einzelnen Kontraktionen werden regelmäßiger und höher. Diese Oestrogeneffekte sind nur am oxytocinsensibilisierten, d.h., nur an dem unter Oxytocin arbeitenden Muskelpräparat erreichbar und können dann stundenlang anhalten. Durch die gleiche Menge Progesteron kann dieser Oestrogeneffekt gedämpft werden.

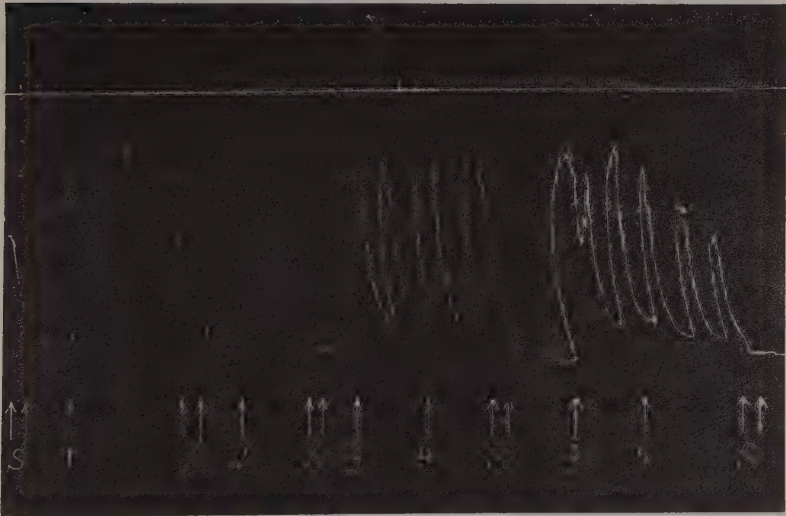


Abb.5: Die Oestrogeneffekte sind nur am oxytocinsensibilisierten bzw. unter Oxytocin arbeitendem Muskelpräparat auslösbar. Progesteron dämpft die Oestrogenwirkung.

- 1 = 0,05 E Oxytocin + 400 γ Prednisolon
 - 2 = 400 γ Oestroneulfat
 - 3 = 0,05 E Oxytocin
 - 4 = 400 γ Oestroneulfat + 400 γ Prednisolon
 - 5 = 400 γ Oestroneulfat + 400 γ Progesteron
- Zeitmarken in Minuten

Am isolierten menschlichen Uterus hat Oestronsulfat den gleichen Effekt. Auch hier wird über eine Senkung des Funktionstonus und größere Wehenamplituden eine bessere motorische Leistung erreicht.



Abb.6: Bessere Utilisation und Rentabilität der Uterusleistung unter Oestrionsulfat durch Senkung des Funktionstonus und Steigerung der Kontraktionshöhe. (Menschlicher Uterus)

- 1 = 0,024 E Oxytocin
- 2 = 5 mg Oestrionsulfat

Hohe Oestrionsulfatmengen vermindern die Uterusleistung. Zunächst sinkt die Kontraktionshöhe (Abb.7), es kann aber auch zu einer völligen Ruhigstellung des Uterus kommen (Abb.8). Es hat sich gezeigt, daß die Oestrogene die Uterusmotilität fördern, indem sie die kontraktive Potenz ausnutzen helfen: Erregbarkeit, Arbeitskapazität und Muskelspannung werden maximal. Durch Synchronisation der erregenden Impulse bei dem oestrogenstimulierten Uterusmuskel wird eine bessere Utilisation und Rentabilität der Uterusleistung erreicht.

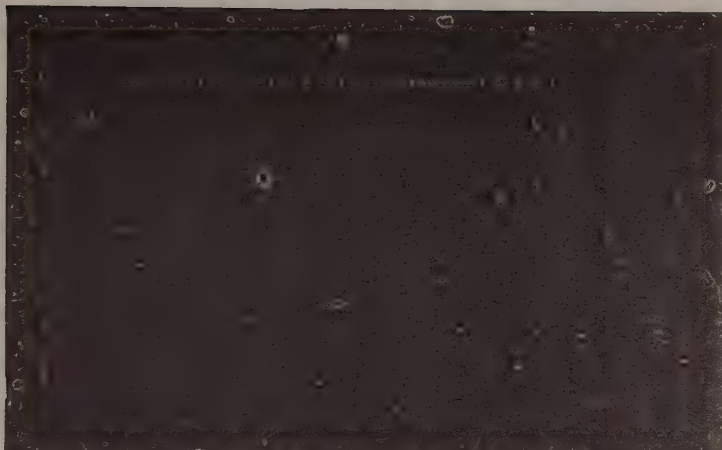


Abb.7: Verminderung der Kontraktionshöhe durch hohe Oestronsulfatdosen (menschlicher Uterus).

- 1 = 0,023 E Oxytocin
- 2 = 5 mg Oestronsulfat
- 3 = 10 mg Oestronsulfat



Abb.8: Paradoxe Oestrogeneffekt durch überhohe Oestronsulfatmengen. Ruhigstellung auf erhöhtem Tonusniveau (Menschlicher Uterus).

- 1 = 0,024 E Oxytocin
- 2 = 20 mg Oestronsulfat

II. PREDNISOLON UND UTERUSMOTORIK.

Die Ergebnisse morphologischer und funktioneller Untersuchungen, bezüglich der Wirkung des Prednisolons auf die Genitalfunktion, sind spärlich und zum Teil widersprechend. C a t a l d i prüfte an juvenilen und geschlechtsreifen Ratten und Kaninchen Prednison und Prednisolon. Bei den juvenilen Ratten hatte Prednisolon deutlich follikelstimulierende Wirkung, reichlich Follikel mit zum Teil cystischer Entartung und Atresie und nicht sehr massive aber eindeutige Gelbkörperbildung. Bei denen mit Oestrogenen vorbehandelten Kaninchen fand C a t a l d i mit Prednisolon einen Progesteroneffekt an der Uterusschleimhaut. Ähnliche Ergebnisse erzielte V a n d e l l i bei seinen Versuchen am kastrierten juvenilen Kaninchen. Er behandelte kastrierte Kaninchen von 1600 bis 1700 g Gewicht, vom 5. postoperativem Tage an, 30 Tage lang, mit 1 bis 2 mg Prednisolon pro kg Körpergewicht. Bei der Autopsie der Tiere nach 30 Tagen zeigte sich eine deutliche Hypertrophie, sowohl der Muskelschichten, als auch der Schleimhäute. Für unsere Betrachtungen noch wichtiger erscheint jedoch der Umstand, daß die Muskulatur eine spontane Aktivität aufwies und auch auf Oxytocin stark ansprach. G i a q u i n t o und V i v a n kommen auf Grund ihrer Tierversuche zu dem Ergebnis, daß Cortison zwar die Nebennierenfunktion jedoch nicht die Hypophyse hemme. Sie fanden sogar, daß das Cortison die Follikelreifung und Luteinisierung beschleunigt und die Uterusschleimhaut transformiert. Beide halten diese Veränderungen für eine direkte Wirkung des Prednisolons an den peripheren Inkretdrüsen, im Gegensatz zu M o r r i s , S a r d a

und L o r e n z o . Diese gaben kastrierten weiblichen Kaninchen Oestradiol und anschliessend Cortison ohne jeglichen Progesteroneffekt. In der zweiten Versuchsreihe erhielten die Tiere erst Cortison und dann Progesteron. Es zeigte sich, daß Cortison das Endometrium nicht im Sinne der Oestrogene vorbereite. Auch an kastrierten Ratten konnte keine Oestrogenwirkung des Cortisons gefunden werden. Eine dritte Gruppe von Tieren hatte Cortison allein. Das Endometrium glich dem infantiler Tiere. In einer weiteren Gruppe untersuchten sie den Aufbau und die Umwandlung der Corpusschleimhaut unter Oestrogenen, Progesteron und gleichzeitig Cortison. Es zeigte sich dabei, daß mit Cortison in hoher Dosierung eine praegravide Schleimhautveränderung verhindert werden kann. M o r r i s , S a r d a und L o r e n z o schliessen daraus, daß sich Cortison weder als Oestrogen noch als Gestagen auszeichnet. Dagegen hat L u r a c h i seine Tierversuche so gedeutet, daß dem Prednisolon doch eine oestrogene Wirkung zukomme. Prednisolon habe bei Kastraten nicht nur den normalen Genitalstatus erhalten, sondern habe bei genügend hoher Dosierung sogar zur Genitalhypertrophie geführt. Bei in vitro-Untersuchungen habe die Kontraktilität des Uterus durch Prednisolon deutlich zugenommen, sodaß die Wirkung teilweise der der Oestrogene gleichkomme.

In unseren Untersuchungen am isolierten Uterusmuskelseifen sollte das Motilitätsverhalten unter Prednisolon geprüft werden. Sämtliche Versuche wurden am oxytocinsensibilisierten Präparat vorgenommen. Aus Abb.9 ist ersichtlich, daß Prednisolon, im Gegensatz zum Oestrogen erst nach einem Intervall die Oxytocinkontraktion im Sinne einer Superposition oder Summation erhöht.



Abb.9: Prednisolon erhöht zusätzlich die Oxytocinkontraktion (=Superposition oder Summation) fast bis zu einer fixierten Dauerverkürzung.

- 1 = 0,05 E Oxytocin + 200 γ Oestronsulfat
 - 2 = 250 γ Prednisolon
 - 3 = 0,05 E Oxytocin + 250 γ Prednisolon
- Zeitmarken in Minuten

Die das Oxytocin potentizierende Wirkung des Prednisolons kann fast bis zum vollkommenen Tetanus, bzw. zu einer fixierten Dauerverkürzung ohne auch nur eine kurzfristige Relaxation führen. Während der Oestrogeneffekt wahrscheinlich über eine Senkung des Funktionstonus erreicht wird, erhöhte Prednisolon den Funktionstonus deutlich (Abb.7; siehe auch Abb.4).

Die Dauer der einzelnen Kontraktionen ist nach Prednisolon oft etwas länger, dadurch erscheint die Wehenfrequenz langsamer. Bei der kombinierten Gabe von Prednisolon und Oestrogen zu gleichen Teilen überwiegt stets der Oestrogeneffekt auf den

Funktionstonus und die Wirkung des Prednisolons
auf die Wehenfrequenz.

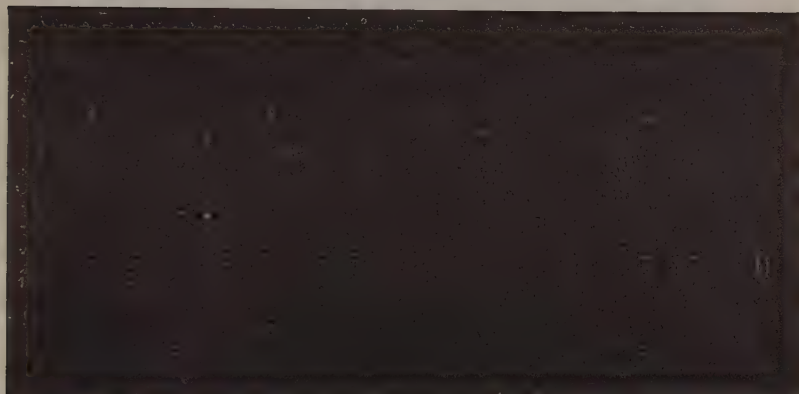


Abb.10: Der Funktionstonus gegenüber dem Ruhetonus ist durch Oestrogen nur gering, durch Prednisolon deutlich höher. Bei der Kombination Oestrogen + Prednisolon: Überwiegen des Oestrogeneffektes hinsichtlich der Tonuslage und Überwiegen des Prednisoloneffektes hinsichtlich der Wehenfrequenz.

- 1 = 0,05 E Oxytocin
 - 2 = 0,05 E Oxytocin + 200 γ Oestrogensulfat
 - 3 = 0,05 E Oxytocin + 200 γ Prednisolon
 - 4 = 200 γ Oestroneulfat + 200 γ Prednisolon
 - 5 = 0,1 E Oxytocin + 400 γ Oestroneulfat
 - 6 = 0,1 E Oxytocin + 400 γ Prednisolon
 - 7 = 0,1 E Oxytocin
 - 8 = 400 γ Prednisolon + 400 γ Oestroneulfat
- Zeitmarken in Minuten

So läßt sich zusammenfassend sagen: Die uteromotorische Wirkung des Prednisolons ist derjenigen der Oestrogene durchaus vergleichbar. Allerdings

bestehen gewisse qualitative und quantitative Unterschiede gegenüber den Oestrogenen hinsichtlich der Tonuslage und Intensität der Reizbeantwortung.

III. ZUR FRAGE DER UTERUSSEDIERUNG DURCH PROGESTERON.

Die Frage, ob durch das Progesteron die Oxytocinreaktion aufgehoben werden kann, ist noch nicht eindeutig geklärt. Das veränderte Reaktionsverhalten der Uterusmuskulatur während der Schwangerschaft deutet auf einen gewissen oxytocinantagonistischen Effekt des Progesterons hin. Je weiter die Schwangerschaft von dem normalen Geburtstermin entfernt ist, um so weniger gelingt es, die Geburt mit Hilfe von Wehenmitteln einzuleiten. Beinahe während des ganzen Verlaufs der Schwangerschaft steht der Uterus unter der Vorherrschaft des Progesteron, erst kurz vor der Geburt zeigt er die Charakteristica Überwiegender Oestrogenwirkung. Zahlreiche Autoren sehen in dieser funktionellen Umstellung, von der Progesterondominanz während der Gravidität zur Oestrogen- dominanz kurz vor der Geburt, die Ursache des Geburtsbeginns. Es wäre verfehlt, von einem Synergismus zwischen Follikelhormon und Oxytocin und von einem Antagonismus zwischen Progesteron und Oxytocin zu sprechen. H o f f und B a y e r erzielten an schwangeren menschlichen Uterus in einigen Fällen eine gewisse Hemmung des Oxytocineffektes durch Progesteron. In allen Fällen vermochte jedoch die Evipannarkose den hemmenden Einfluß auf die Oxytocinreaktion aufzuheben. Sie schliessen aus dieser Beobachtung, daß das Progesteron hemmt, weil es den Funktionstonus senkt. Andere Versuche führten H o f f und B a y e r zu der Ansicht, daß das Corpus luteum-Hormon synergistisch mit dem Follikelhormon, Form und Ab-

lauf der Oxytocinreaktion durch Einflußnahme auf die bauliche Umgestaltung und die nervöse Reaktionslage zwar variiert, nicht jedoch die Oxytocinreaktion hemmt oder sogar ausschaltet.

K n a u s hat an trächtigen Kaninchen in jedem Stadium der Schwangerschaft mit Oxytocin die Geburt erzwungen. Er meint, es müsse im Organismus des Kaninchens ein Organ geben, welches die Aufgabe hat, dem Hypophysenhinterlappenhormon die Wirksamkeit an der Uterusmuskulatur in den ersten 17 Schwangerschaftstagen zu verwehren, dann diesem entgegen zu arbeiten, bis sich, im Zeitpunkt der Geburt, der ungehemmte Einfluß der Hypophyse auf die Gebärmutter durchgesetzt hat.

S o m m e r , S i e g m u n d und K a m m e r - h u b e r prüften die Funktion des Corpus luteum bei Meerschweinchen, bei der Ratte und der Maus. Sie konnten im Gegensatz zu K n a u s keinen Antagonismus zwischen Progesteron und Oxytocin nachweisen.

Ob ein progesteronbeherrschtes Uterusmuskelpräparat, das sich nach S c a p o durch ein negatives "staircase Phänomen" auszeichnet, auf einen Oxytocinreiz anspricht oder sich refraktär verhält, scheint also weitgehend von der Art des Versuchstieres abzuhängen.

Bei der Untersuchung der elektrophysiologischen Wirkung der Oestrogene und Gestagene fand J u n g eine gewisse hemmende und antagonistische Wirkung des Progesterons gegenüber dem Follikelhormon auf die Uterusmotilität und Erregungsbildung. Während nach Oestradiolbehandlung hohe Spitzenpotentiale auftraten, blieben nach Behand-

lung mit Gelbkörperhormon die Spontanaktivität und die Aktionspotentiale unbeeinflusst. Er meint jedoch, daß das Corpus luteum-Hormon, weder bei langandauernder Wirkung noch bei Direktgabe, den Reaktionsablauf eines Hypophysenhinterlappen-hormorreizes zu hemmen vermag.

Die Verminderung der Muskelkontraktion durch bestimmte Substanzen wird als Folge einer Desensibilisierung des Muskels für das K-Ion interpretiert. Ob das Progesteron zu diesen Relaxantien gerechnet werden darf, wird, wie wir sahen, nicht einheitlich diskutiert. Bei unseren Untersuchungen am isolierten Muskelpräparat erwies sich jedoch eindeutig und in jedem Falle, daß die Intensität des Oxytocinreizes am oestrogenstimulierten Uterusmuskel durch Progesteron wesentlich gedämpft werden kann (Abb.3), wahrscheinlich durch Erhöhung des Membranpotentials. Am menschlichen Uterusmuskelstreifen hat das Progesteron ebenfalls diese motilitätshemmende Wirkung (Abb.11). Die Kontraktionsneigung erlischt vorübergehend sogar völlig, sodaß man fast ein Oxytocin- und oestrogenantagonistischen Effekt annehmen könnte. Nach einer vorübergehenden Ruhigstellung tritt wieder eine schwache Oxytocinreaktion auf, jedoch werden die Amplituden der einzelnen Kontraktionen immer kleiner. Die Pausen zwischen den einzelnen Kontraktionen sind größer geworden. Abb.12 dokumentiert gleichfalls diese progesteronbedingte Refraktärstellung gegenüber dem Oxytocin. Nach Zugabe von nur 600 Progesteron erlischt die Muskelkontraktion vollkommen. Abb.13 schließlich läßt deutlich erkennen, daß die Abschwächung der Oxytocin- und Oestrogenreaktion von der zuge-



Abb.11: Oestrogen-antagonistischer Effekt durch Progesteron auf die Uterusmotilität (menschlicher Uterus)

1 = 0,3 E Oxytocin 2 = 600 γ Oestrone-sulfat
3 = 1200 γ Progesteron, Zeitmarken in Minuten

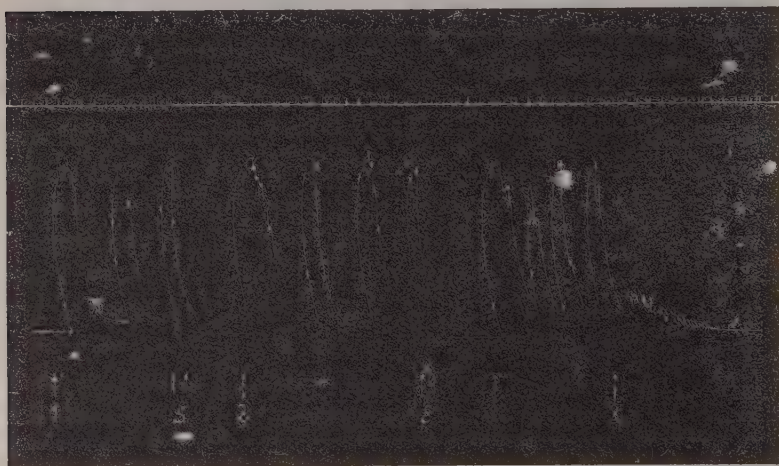


Abb.12: Funktionelle Umstellung der Oxytocin- und oestrogensensibilisierten Uterusmuskulatur durch Progesteron im Sinne einer Hemmung.

1 = 0,025 E Oxytocin + 200 γ Oestrone-sulfat
2 = 0,025 E Oxytocin + 400 γ Oestrone-sulfat
3 = 600 γ Progesteron, Zeitmarken in Minuten

gebenen Progesteronmenge abhängig ist. Die optimale Wirkdosis am Progesteron muß die Oestrogenmenge offenbar um das zwei- bis dreifache übersteigen.



Abb.13: Die Relaxation und Inhibition der Uterusmotilität durch Progesteron ist von der Dosis abhängig.

1 = 0,05 E Oxytocin
2 = 200 γ Oestroneulfat + 200 γ Progesteron
3 = 400 γ Progesteron
Zeitmarken in Minuten

IV. ZUSAMMENFASSUNG.

In den einleitenden Bemerkungen wurde der Versuch unternommen, das Wesen der Fundamentaltvorgänge, die zur Muskelkontraktion führen, aufzuzeigen. Danach soll die Muskelkontraktion im wesentlichen durch vier ineinandergreifende Systeme zustande kommen: 1. Der auslösende Reiz, 2. Die Übertragung dieses Reizes auf das kontraktile System. 3. Ein Energiedonator, 4. Die kontraktile Substanz.

Der auslösende Reiz führt zu Erregungsvorgängen im Nerven und zur Produktion von Azetylcholin an der Nervenendigung und dadurch zu Ladungsänderungen an der Zellmembran. Die Übertragung des Reizes auf das kontraktile System wird nach allgemeiner Ansicht durch Ionenverschiebungen im Innern der Muskelzellen vollzogen. Mit diesen bekannten intra- und extrazellulären Ionenverschiebungen von Natrium und Kalium wobei K^+ -Ionen aus der Zelle aus und Na^+ -Ionen eintreten - wird Energie frei. In der Refraktärphase tritt das K^+ -Ion wieder in die Zelle ein, das Na^+ -Ion dagegen muß aus der Zelle heraustransportiert werden und verbraucht dafür Energie, die dem Zellstoffwechsel entstammt. Die Muskelzelle enthält in ihrem Plasma Eiweißfilamente, die das eigentliche kontraktile Element darstellen. Das A T P wird heute allgemein als der Energiedonator angesehen. Über das Zusammenspiel der einzelnen Faktoren, die eine Muskelkontraktion zustande bringen, besonders hinsichtlich der zeitlichen Reihenfolge der Vorgänge, sind die Auffassungen nicht einheitlich. Die meisten Autoren

sind der Meinung, daß die Spaltung des A T P der Muskelkontraktion vorausgeht, bzw. während der Kontraktion erfolgt (M u n c h - P e t e r - s e n , M o m m a e r t s und R u p p). F l e c k e n s t e i n dagegen hält den Austausch von Kalium und Natrium an der Zellmembran für den unmittelbaren Energielieferanten. Die energiereichen Phosphate sind, nach der Theorie F l e c k e n s t e i n s , nicht die direkte Energiequelle der Kontraktion, sondern Träger des Restitutionsprozesses. Es konnte gezeigt werden, daß das funktionelle Verhalten des Uterusmuskels weitgehend von den Sexualhormonen bestimmt wird. Ein Uterus, bar jeden hormonalen Einflusses, zeigt weder eine Spontanmotilität noch ein Ansprechen auf kontraktionsfördernde Impulse. In dieser Bearbeitung sollte die Wirkung verschiedener Steroidhormone auf den unter Oxytocin arbeitenden Uterus geprüft werden. Zur Frage stand, ob den Oestrogenen und dem Cortison eine kontraktionsfördernde Wirkung auf die Uterusmuskulatur zugesprochen werden darf. Weiterhin sollte der Versuch unternommen werden, Klarheit in die unterschiedlich diskutierte Frage zu bringen, ob durch Progesteron die Oxytocinwirkung aufgehoben werden kann. Als Testsubstanzen wurden neben dem vollsynthetischen Oxytocin (Syntocinon "Sandoz") folgende wasserlöslichen Steroide verwendet: Als Oestrogen Oestroneulfat ("Schering"), als genuines Progesteron Proluton ("Schering") und als synthetisches Corticosteroid Prednisolon (Hostacortin H sol. "Hoechst"). In einer modifizierten M a g n u s - K e h r e r - Apparatur wurden isolierte Uteri infantiler Meerschweinchen und

isolierte menschliche Uterusstreifen, mit den zu prüfenden Substanzen, zusammengebracht. Als Testobjekte dienten die isolierten Uteri von 3 Wochen alten und 250 g schweren Meer-schweinchen, sowie isolierte Muskelstreifen menschlichen Uterus, die bei einer Sectio cae-sarea isthmica kurz vor, oder am Geburtstermin vor der Entwicklung des Kindes, aus der Schnitt-fläche entnommen wurden. Am günstigsten für die Versuche in vitro war, wenn die Schnittentbin-dung in Leitungsanaesthesie (Periduralanaesthe-sie) vorgenommen wurde.

Bei den Versuchen wurden Initialkontraktion, Kontraktionshöhe, Amplitude, Frequenz und Funk-tions- und Grundtonus beurteilt. Im einzelnen ergab sich folgendes:

Bei der Prüfung des Oestransulfates konnte die, schon von J u n g , S c h o f f i e l d , S c a p o und anderen aufgezeigte motilitäts-fördernde Wirkung der Oestrogene, bestätigt wer-den. Die Oestrogene (Oestransulfat) wandeln das Motilitätsbild der Oxytocinreaktion synergistisch ab. Es ist anzunehmen, daß dieser Oestrogeneffekt über eine optimale Erregbarkeit, maximale Ar-beitskapazität und Muskelspannung, sowie über eine Senkung des Funktionstonus erreicht wird. Die, die Uterusmotilität fördernde, Wirkung der Oestrogene dürfte somit nicht nur auf einer bau-lichen Veränderung in der Muskelzelle (Vermehrung der Actomyosine und der energiereichen Phosphate), sondern auch auf einer direkten motorischen Wir-kung, wahrscheinlich über den Weg einer Sensibi-lisierung gegenüber Oxytocin beruhen.

Bezüglich der Wirkung des Prednisolons auf die Uterusmotorik kamen wir zu folgendem Ergebnis: Die Rentabilität der Uterusleistung unter Prednisoloneinwirkung ist, trotz der oestrogen-ähnlichen, oxytocinpotenzierenden Wirkung wesentlich schlechter. Der, das Oxytocin potenzierende Einfluß, des Prednisolons führt entweder zu einem fast vollkommenen Tetanus, d.h., zu einer fixierten Dauerverkürzung, ohne eine auch nur kurzfristige Relaxation, oder er gestattet nur Kontraktionen mit niederen Amplituden bei hoher Funktionstonuslage.

Hinsichtlich der Hemmbarkeit des Oxytocin-effektes durch Progesteron gehen die Meinungen noch auseinander. H o f f , B a y e r , S o m - m e r , S i e g m u n d und K a m m e r h u - b e r lehnen einen Antagonismus zwischen Progesteron und Oxytocin vollkommen ab. Sie meinen zwar, daß das Corpus luteum-Hormon den Bau des Muskels, die nervöse Reaktionslage und Form und Ablauf der Oxytocinreaktion ändert, aber eine absolute Inhibition und Uterussedierung nicht erkennen lasse. J u n g fand zwar eine gewisse hemmende und antagonistische Wirkung des Progesteron gegenüber dem Follikelhormon auf die Uterusmotilität, jedoch ist auch er der Ansicht, daß das Progesteron den Reaktionsablauf eines Hypophysenhinterlappenhormonreizes nicht zu hemmen vermag. Unsere Untersuchungen unter konstanten Bedingungen zeigten, daß das Progesteron auch an der menschlichen Uterusmuskulatur doch als Inhibitor oder auch als Antagonist des

Oxytocins angesprochen werden darf. Die, mit Progesteron erreichte, Refraktärstellung gegen Oxytocin bzw. die Relaxation und absolute Ruhigstellung ist von der Dosis abhängig und kann mit einer optimalen Wirkdosis immer erreicht werden.

V. SCHRIFTTUM.

1. Bengtsson, L.Ph.: The Endocrine Control of Myometrial Contractility in the Uterus of the Pregnant Rabbit. Amer. Journal of Obstetrics and Gynecology Vol. 74, 484 (1957)
2. Cataldi, G.: Prednison, prednisolon e apparato genitale femminile. Ricerche sperimentali. Riv. Ital. Ginec. 39,450 (1956)
3. Cretius, K.: Energiereiche Phosphate in der menschlichen Uterusmuskulatur. Fortschr. Geburtsh. u. Gynäk. Vol. 7, S. Karger, Basel 1958
4. Id. : Die contractilen Proteine (Aktin-Myosin) im Uterusmuskel. Arch. Gynäk. Bd.185, 527 (1955)
5. Id. : Untersuchungen des Adenosin-triphosphorsäure-, Adenosindiphosphorsäure- und Adenosin-5-Monophosphorsäure-Gehaltes menschlicher Skelett- und Uterusmuskulatur. Z. Geburtsh. 149, 131 (1957)
6. Csapo, A.: The Mechanism of Myometrial Function and its disorders, in: Bowes, Kenneth, editor Modern Trends in Obstetrics and Gynecology, London 1955, Butterworth & Co. Ltd, pp.20
7. Id. : Quantitative Untersuchungen des isolierten contractilen Systems. in, Clinical obstetrics and Gynecology, Vol. II, Nr. 2 Paul B. Hoeber New York 1959
8. Eschbach, W. u. E. Naeglelein : Die Wirkung von Oestradiol und Progesteron auf den Stoffwechsel des Uterus infantiler Mäuse und über den Stoffwechsel des Uterus geschlechtsreifer Mäuse in den verschiedenen Phasen des Cyclus. Arch.Gynäk. 188, 84 (1956)

9. G a n s l e r , H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Uterusmuskel der Ratte unter Follikelhormonwirkung.
Virchow's Arch. 329, 235 (1956)
10. G i a q u i n t o , M. u.
A. V i v a n : Der Einfluß von Cortison auf das endokrine Sexualsystem.
Attualità Ostetr. e Ginecol. 2, 1069 (1956)
11. H o f f , F. u.
R. B a y e r : Die Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons auf den menschlichen Uterus im Zyklus und in der Schwangerschaft.
Z. Geburtsh. 148, 233 (1957)
12. Id. : Ovarialhormone und Uterusmotilität.
F. Enke, Stuttgart 1956
13. J u n g , H. : Über den Einfluß der Oestrogene und Gestagene auf die Aktionspotentiale und die Erregungsbildung des Uterus.
Pflügers Arch. 263, 427 (1956)
14. Id. : Über den Wirkungsmechanismus des Oxytocins.
Arch. Gynäk. 190, 194 (1957)
15. Id. : Über die Elektrophysiologie der Uterusmuskulatur.
Fortschr.d.Geburtsh. u. Gynäk. Vol. VII S. Karger, Basel (1958)
16. Id. : Erregungsleitung und Erregungsbildung am Uterus.
Z. Geburtsh. und Gynäk. 147, 51 (1956)
17. Id. : Über die Beziehung der Aktionspotentiale des Uterus zur mechanischen Leistung.
Pflügers Arch. 263, 419 (1956)
18. Id. : Der Einfluß veränderter extrazellulärer K-Konzentration auf das Ruhepotential und die Motilität des Uterus.
Arch. Gynäk. 192, 96 (1959)

19. K o v á c s , F.: Über die Ursachen des Geburtseintrittes und die Eigenheiten der Funktion des menschlichen Uterus.
Acta. med. Hungarica 10,75 (1956)
20. L u r a s c h i , C.: Dinamica uterina e prednisolone.
Ann. ostetr. 78, 851 (1956)
21. M o r r o s - S a r d a , J. u.
L. L o r e n z o : Wirkungen des Cortisons auf den weiblichen Genitalapparat.
Rev. Iberica endocrinol.
3, 471 (1956)
22. S c h o f f i e l d , B.M.: The influence of the ovarian hormones on myometrial behaviour in the intact rabbit.
J. Physiol. 129, 289 (1955)
23. S c h u c k , J. u.
R. B l a s i u s : Elektrophoretische Untersuchungen über die Wirkung der Sexualhormone auf den Aufbau der Strukturproteine der Uterusmuskulatur.
Klin. Wschr. 1955 1093
24. T a p f e r , S. : Das Follikelhormon- ein physiologisches Wehenmittel.
Münch. Wschr. 102, Nr.13,621
1960
25. I d. : Die hormonale Steuerung der Geburt.
Verlag Urban und Schwarzenberg, Berlin 1944
26. V a n d e l l i , I.: Aspetti anatomo-istologici dell'aparato genitale femminile dopo trattamento von prednisolone.
Ricerche sperimentali sugli animali.
Nota I Ann. ostetr. 78,915(1956)
27. W a g n e r , H. : Experimentelle Beiträge an isolierten Uteri zur Kontraktions- und Relaxationsförderung.
Fortschr. Geburtsh.u. Gynäk.
Vol. VII, 89 S. Karger, Basel
1958

28. W a g n e r , H.: Die Motilität der isolierten Uterusmuskulatur artverschiedener Provinienz unter dem Einfluß bestimmter Steroidhormone. in "Modern Trends in Gynecology and Obstetries". Librairie Beauchemin Limitée, Montréal 1959 S. 831
29. Id. : Untersuchungen über hormonähnliche Wirkungen der energiereichen Phosphate an der Uterusmuskulatur. Endokrinologie 38: 137, 1959
30. Id. : Der Einfluß der Steroide und Gonadotropine auf die contractile Potenz. Verh. Bericht Z. Symposion d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie Springer Verlag
31. Id. : Das Motilitätsbild unter Gonatotropinen und Steroiden. Acta Endocrinologica 1960 Suppl.
32. Id. : Untersuchungen über uterotrope Wirkungen von Steroiden und Gonatotropinen. Z. Geburtsh. 156, H. 1
33. Z i m m e r , F.: Das Erregungssystem des Uterus. Arch. Gynäk. 192, 492 (1960)

Für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die bei der Durchführung der Arbeit gegebenen Hinweise und Anregungen möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. H. Wagner meinen besten Dank aussprechen.

LEBENS LAUF.

Am 14. Januar 1931 wurde ich, Karl Albert Wörner, als zweiter Sohn des Lehrers Karl Wörner und seiner Ehefrau Anna, geborene Bieker, zu Offenbach am Main geboren.

Ostern 1937 trat ich in die Volksschule in Giessen ein. Ab Ostern 1941 besuchte ich das Alte Realgymnasium in Giessen. Nach Ablegung der Reifeprüfung am 3. März 1953 begann ich im Sommersemester 1953 das Studium der Medizin an der Philipps-Universität in Marburg. Am 27. Oktober 1955 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Ab Wintersemester 1955 setzte ich mein Studium an der Justus Liebig-Universität in Giessen fort. Am 17. Juli 1959 bestand ich an der Justus Liebig-Universität in Giessen die ärztliche Prüfung. Vom 15. November 1959 bis zum 30. Juni 1960 war ich als Medizinalassistent an der Universitätsfrauenklinik in Giessen tätig.

